

胃癌発生増殖に及ぼす視床下部腹内側核(VMH)破壊の影響に関する実験的研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8624

胃癌発生増殖に及ぼす視床下部腹内側核 (VMH) 破壊の影響に関する実験的研究

金沢大学医学部外科学第二講座 (主任：宮崎逸夫教授)

尾 島 敏 夫

(昭和51年2月25日受付)

胃癌の発生原因は今なお明らかでない。動物に胃癌を発生させんとする試みは主として芳香族炭化水素の経口投与あるいは胃壁内注入によりなされてきたが¹⁾、本法ではむしろ肉腫の発生が多く、また胃腫瘍発生以前に他臓器に腫瘍が発生し、斃死するため十分な成果を得ることが出来なかった²⁾。

1967年 Sugimura ら³⁾は *Escherichia coli* の突然変異誘発物質である N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (以後略してMNNG) を飲料水に溶解し Wistar 系ラットに連続経口投与することにより腺胃に高率に癌腫を発生せしめることに成功した。MNNG 自体は自然界の食物に含まれている可能性は少ないが、1968年 Sander ら⁴⁾は自然界に大量に存在する二級アミンと亜硝酸塩が胃酸の存在下で Nitroso 化合物となり、ラット腺胃癌が発生することを報告しており、現在人胃癌発生原因物質として Nitroso 化合物が最も近い関係にあるものとして注目されている。

一方胃癌発生の条件として癌原物質の摂取のほか、年齢、性別、人種、遺伝、気候等の種々の要因^{5)~8)}にて発生頻度が異なることから、胃癌発生には外因のみならず内因の関与が大きいことが推察されている。

1963年における厚生省胃癌実態調査⁹⁾では胃癌患者は大食家および米の偏食に依存した旧来の食習慣者に多く、Kurita¹⁰⁾によれば胃癌患者は胃潰瘍、萎縮性胃炎の患者に比し、明らかに過食で、しかも高塩食、熱い食事、短い摂食時間のものに多く認められるという。しかし瀬木¹¹⁾によれば東南アジア地域では本邦と同様な食習慣に依存しているが、胃癌発生は少く、またインドネシアのマレー系人は胃癌の発生がほとんど

認められず、その理由として、香辛料による胃液分泌亢進を挙げている。

ところで過食は食欲の極く良好な状態であり、食欲の調節は視床下部で行なわれているが¹²⁾¹³⁾、視床下部を破壊した場合、その部位が外側であれば無食、無飲になり、内側であれば反対に過食になる事が判明して¹⁴⁾¹⁵⁾、種々の破壊、刺激実験より Anand ら¹⁶⁾は外側部の外側視床下野 Lateral Hypothalamic Area (以後略してLH) を摂食中枢 (Feeding center) と名づけ、内側部の視床下部腹内側核 Ventromedial Hypothalamic Nucleus (以後略してVMH) は摂食の抑制中枢であり、これを飽満中枢 (Satiety center) と名づけた。さらに大村ら¹⁷⁾¹⁸⁾によって、この両中枢は一方の活動が上昇すれば他方が抑制されるという相反関係を持つ事が解明され、両者は合わせて食欲中枢¹⁹⁾と呼ばれるに至った。

又この部位は自律神経の中枢としても検索されており、黒津ら²⁰⁾²¹⁾は第3脳室の周辺をa-副交感帯と呼び、VMHを含む内側部をb-交感帯、LHを含む外側部をc-副交感帯と呼んでおり、LHの刺激で胃運動は促進され²⁴⁾VMHの刺激で抑制される²⁴⁾と述べている。Ridley ら²⁵⁾はラットのVMHを破壊して過食動物に胃酸分泌の上昇を認めている。

そこで著者はMNNGを発癌物質とし、VMH破壊により惹起された過食動物の生体内部環境の変化が胃癌発生増殖に如何なる影響を及ぼすかを検索し、若干の知見を得たので報告する。

An experimental study on Influence of ventromedial hypothalamic nucleus (VMH) lesion on establishment and development of gastric cancer. Toshio Ozima, Department of surgery (II), (Director: prof. I. Miyazaki), School of medicine, Kanazawa University.

[I] MNNG 腺胃腫瘍の発生, 増殖に及ぼす VMH 破壊の影響

1. 実験材料および実験方法

1. 実験動物

Wistar 系雄性ラットをオリエンタル固型飼料および水道水で飼育し, König と Klippel²⁶⁾ の Rat Brain Stereotaxic Atlas の基準体重に従って, 体重150gの時点で実験に供した。

2. 実験群

1) VMH 破壊群 389匹

2) 対照群 73匹

3. VMH 破壊方法

8時間絶食後, ラボナール7.5mg/150g, 硫酸アトロピン0.05mg/150g を腹腔内へ注入し, 麻酔効果の出現する約10分後に, 頭部を両側外耳孔, 上顎門歯後列の3支点で脳固定装置に固定し²⁷⁾, 頭部剃毛後, 頭部正中線上に長さ約2cmの皮膚縦切開を加え, 筋膜, 骨膜を充分頭蓋骨より剥離する。そして正中線上耳孔間線前方約4mmの位置に歯科用ドリルで頭蓋骨に適当な穴(約0.8×0.5cm)を開けた。この場合硬膜直上の上矢状静脈洞を傷つけない様に細心の注意をはらった。König と Klippel²⁶⁾ の Rat Brain Stereotaxic Atlas に従って耳孔前方4.23mm (A : 4.23), 正中線より外方0.50mm (S : 0.50) の部位を穿刺点とし, 硬膜切開後, 深さ8.00mm (H : -3.60) の部位に電極を垂直に挿入した。

破壊電極は真直な26ゲージのステンレス線(外径0.43mm)を21ゲージのステンレスパイプ(外径0.82mm)で中間部を補強し, 尖端挿入部の角度が60度になるように研磨した。そして薄く稀釈した黒のカシユラッカー(ラッカー原液 ml/キシロール10ml)にて5回塗装し, 絶縁した。

破壊に際し電極上端を陰極につなぎ, 陽極をラット背部の筋肉につなぎ 5 mA の直流電流を20秒間通電し, 直径1.0mmの凝固巣を左右 VMH に作成した。

対照動物は, 同様な麻酔下で頭蓋骨穿孔後硬膜に同様な直流電流を同時通電した。

テトラサイクリン 5 mgを局部に散布し, 更に背部の筋肉内へ 5 mg注入し皮膚を縫合した。術後 8 時間は飲料水のみを与え絶食とし, 以後 1 ゲージ 4 匹づつ分散, 飼育した。

尚 VMH 破壊巣の確認は MNNG 腺胃腫瘍発癌実験では有効期間中に死亡したラットと50週目に屠殺したラットの全例に行なった。その他胃液分泌機能, 胃粘膜観察, 自律神経症状等の諸実験の場合も実験が終了した時点で確認した。VMH 破壊巣確認方法は, ラ

ット頭部を切断し, 皮膚, 筋肉等は出来るだけ剥離除去後, 頭蓋骨内へ固定液が入りやすいように頭蓋骨に亀裂を作り, 10%ホルマリン液に1週間以上浸した。その後ホルマリン液より取り出し, 頭蓋骨の耳孔上部を剔除し, 脳の上部表面を露出した。これを再度両耳孔と上顎門歯後列の3支点で脳固定装置に固定し, 電極の代りに替刃メスを設置し, 穿刺位置と想定される部位に約3mmの巾で横断し, 脳切片を剔出した。取り出した脳切片をパラフィン固定後マイクロトームにて水平面に固定し, 視床下部に黒い斑点の破壊巣が見えた時点で肉眼的に確認, 又は組織標本を作製して確認した。

写真1は破壊2日目の破壊巣であり, 写真2は破壊54週目の破壊巣である。

4. MNNG 投与方法

術後4週目より MNNG (和光純薬工業株式会社製) 500mgを10lの水道水で溶解し, 約150mlのポリエチレン給水壺に分注し, ラットに Ad libitum にかつ連続的に飲用させた。給水壺の表面はアルミ箔にて遮光を行ない, 毎日新しく溶解した MNNG 液を飲用させた。

5. 腺胃癌判定基準

MNNG 投与後50週目屠殺例及びそれまでに死亡したラットの腺胃に肉眼的に腫瘍を認め, 異型腺増生組織が粘膜筋板を破り, 粘膜下層以下に侵入していたもののみを癌と判定した。肉眼的及び組織学的分類はすべて胃癌取扱規約(第6版)²⁸⁾に準じた。

6. 悪性腫瘍発生率算定法

実験群の中で死亡したラットの腺胃に最初に悪性腫瘍を認めたものと, それ以後50週までに悪性腫瘍を認めた匹数を, 悪性腫瘍を最初に認めた時点での動物を有効匹数とし徐した百分率で算定した。

7. 悪性腫瘍最大長径算定法

肉眼標本スライドを方眼紙上に投射し, 組織学所見を考慮に入れながら, 投映像の正常腫瘍境界線を引き, その最大長径をノギスにて測定した。そして標本スライドとともに写っているメジャーより縮少率を補正した。

8. 体重測定法

各ケージ毎にラットナンバーを付け, VMH 破壊群, 対照群ともに8週までは2週毎に8週以後は4週毎に測定した。

9. 固型飼料摂取量測定法

VMH 破壊群は最初 at random に15ケージ選び, 後半は12ケージにて行なった。それぞれケージ毎に前日よりの減少量で測定し, 体重測定時の間隔で1

日当りの平均固型飼料摂取量を算定した。対照群も同様に15ヶージ選び、同様に算定した。

10. 水分摂取量測定法

前述の固型飼料摂取量測定時に、MNNG 溶解液の水分摂取量を同様に算定した。

11. 肝臓、副腎、脾臓重量測定法

MNNG 投与後50週目に屠殺したラットにおいて屠殺直後に各臓器の湿重量を測定し、ラット100g当りに換算した。

表1 MNNG腺胃癌発生率

	有効匹数	腫瘍発生数	発生率
VMH破壊群	36	8	22.2%
対 照 群	49	20	40.2%

II. 実議結果

1. 腺胃悪性腫瘍発生率

両実験群において死亡したラットの腺胃に最初に悪性腫瘍を認めたのは、VMH 破壊群では41週目、対照群では38週目であった。両実験群を通じて死亡したラットの腺胃に最初に悪性腫瘍を認めたのは、対照群の38週目のラットであり、この時点より50週までに死亡したラットと50週目に屠殺したラットを有効匹数とした。

VMH 破壊後は発癌までに死亡するラットが続発し、その上有効期間中に死亡したラットの VMH 破壊部位の確認で有効匹数より除外した理由から有効匹数は VMH 破壊群36匹、対照群49匹であった。

腺胃に悪性腫瘍を認めたものは、VMH 破壊群では有効匹数36匹中8匹で22.2%、対照群は有効匹数49匹中20匹で40.8%であった。VMH 破壊群と対照群との

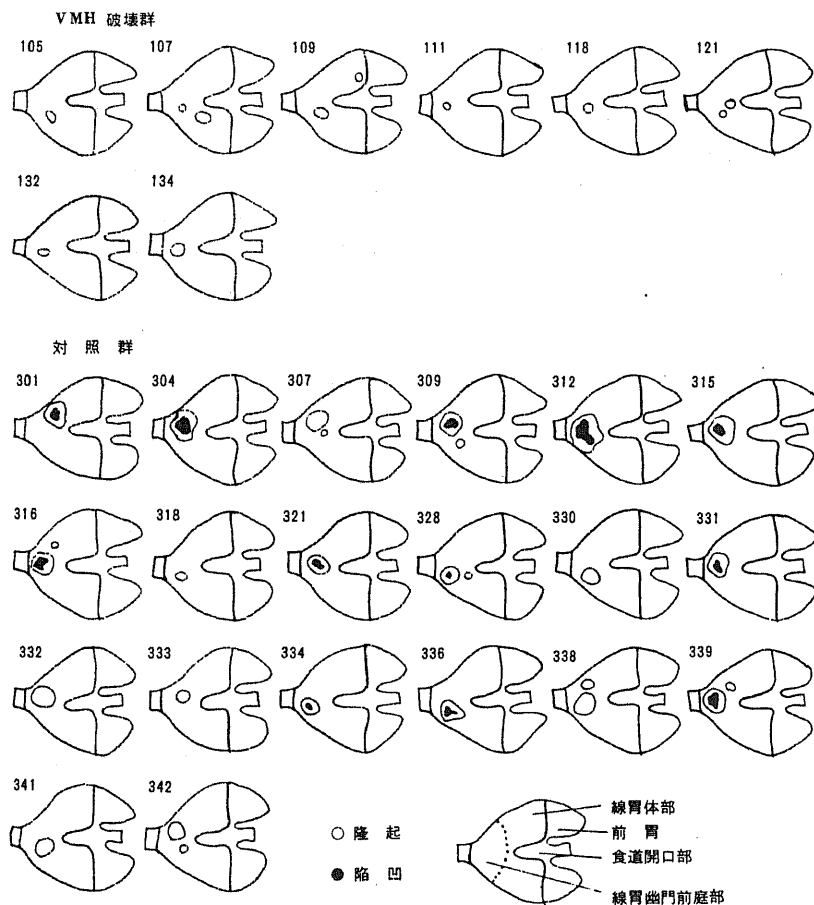


図1 MNNG 腺胃腫瘍肉眼所見

間に10%の危険率で前者が後者より発生率が少いという結果となった。(表1)

2. 腺胃悪性腫瘍最大長径

VMH 破壊群に発生した腺胃悪性腫瘍の最大長径は、 0.67 ± 0.26 cmであり、対照群の腺胃悪性腫瘍最大長径は、 0.91 ± 0.16 cmであった。VMH 破壊群と対照群の間に5%の危険率でVMH 破壊群は対照群に比して腺胃悪性腫瘍最大長径が小さいという結果となった。

3. 腺胃悪性腫瘍の肉眼的及び組織学的分類

1) 腫瘍占居部位

図1に示した如く腫瘍は大多数幽門前庭部に発生しており、ただNo109のVMH 破壊群の1例にのみ体部にも腫瘍が認められた。腫瘍の占居部位に関しては両群の間に差異を認めなかった。

2) 数

1個の腺胃に悪性腫瘍を2個認めたものはVMH 破壊群では8例中3例で38%、対照群では20例中7例で35%であり、3個以上は両群ともに認められなかった。腺胃悪性腫瘍の数に関しては、VMH 破壊群、対照群の間に差異は認めなかった。

3) 肉眼的分類

肉眼的分類は胃癌取扱い規約²⁸⁾に従って、即ち早期癌は日本内視鏡学会早期胃癌規約²⁹⁾の分類に、進行癌はBorrmann分類にて行なった。

VMH 破壊群は全例IIa型の早期癌であった。対照群では、IIa型の早期癌は27例中13例(48.2%) IIa+IIc型の早期癌が3例(11.1%)、Borrmann I型の進行癌が2例(7.4%)、Borrmann II型の進行癌が9例(33.3%)であった。肉眼形態に関しては両群の間に差異は認められなかった。

4) 組織学的分類

表2に示した如く腫瘍の基本型は、胃癌取扱い規約³⁰⁾に従うと全例乳頭状腺管腺癌であり報告³⁰⁾³¹⁾されている様な肉腫は認められなかった。

i) 悪性腫瘍深達度

悪性腫瘍深達度は、VMH 破壊群では全例smであった。対照群ではsmは27例中16例(59.3%)、pmが8例(29.6%)、ssが3例(11.1%)であった。smまでの癌は5%の危険率で、対照群に比してVMH 破壊群に多く、同様にpm以上の癌はVMH 破壊群に少ない事が認められた。

ii) CAT (細胞異型度)

VMH 破壊群は全例CATはIであり、対照群も全例Iであった。細胞異型度は低く、VMH 破壊群と対照群との間に差異は認められなかった。

iii) SAT (配列異型度)

VMH 破壊群は全例SAT1であり、対照群はNo328のみが2であった他は全例1であった。細胞配列は極少数が中等度であったがほとんどは軽度であり、VMH 破壊群と対照群との間には差異は認められなかった。

iv) INF (浸潤度)

VMH 破壊群は全例INF α であり、対照群も全例 α であった。浸潤度は両群ともに軽度であり、VMH 破壊群と対照群との間には差異は認められなかった。

リンパ管及び静脈侵襲、神経周囲組織侵襲はいずれも認められず、リンパ節転移及び遠隔転移も認められなかった。

以上まとめると、両実験群におけるMNNG 腺胃腫瘍の基本型は全例乳頭状腺管腺癌で、細胞異型度、配列異型度、浸潤度はいずれも軽度であり、両群の間に差異は認め難かった。しかし深達度に関してはVMH 破壊群に有意にsmまでの癌が多く、pm以上の癌が少ないと云える。

5) MNNG 腺胃悪性腫瘍代表例

3例の代表例を示す。

症例1 (標本番号307, 対照群)

写真3に示す如く幽門部前壁に 1.5×1.6 cmの平坦に隆起した腫瘍を認め、粘膜面の変化は軽微で平滑、一見粘膜下腫瘍を思わせる。尚小彎寄りに接近して 0.6×0.6 cmの小さな腫瘤も併発している。写真4は弱拡大、写真5は強拡大の組織像である。病巣は粘膜面では比較的小さく、粘膜下層に入り拡大していることが特徴的である。一部に囊胞を形成し固有筋層に小円形細胞の浸潤を認める。腫瘍細胞は円柱状で大小不同の濃染した核を有し所によっては腺管を形成、又所によっては乳頭状を呈している。深達度はss、CAT I、SAT 1、INF α であった。

症例2 (標本番号312, 対照群)

写真6に示した如く、肉眼所見は幽門部小彎に 1.3×1.3 cmのIIa+IIc型の早期癌を認め、写真7の組織像の如く乳頭状腺管腺癌で1部に間質の軟骨化生を認め、腫瘍は粘膜面より隆起し、腫瘍表面は摩滅を呈し、中央に陥凹を認める。腫瘍と正常部位との境界は鮮明であり、粘膜筋板の肥厚は認めないが、腫瘍により押し上げられている。深達度はsm、CAT I、SAT 1、INF α であった。

症例3 (標本番号132, VMH 破壊群)

写真8に示した如く、鮮細な肉眼検索により幽門部小彎に前壁寄りに 0.2×0.3 cmのIIa型の早期癌を認める。写真9に示す如く、組織学的には症例Iを縮小した様に粘膜面での変化は軽微で平滑、粘膜筋板を破

	標本番号	死亡日数	肉眼分類	基 本 型	C A T	S A T	I N F	深 達 度	最大長径
V M H 破 壊 群	105	350	Ⅱ a	乳頭狀腺管腺癌	I	1	α	sm	0.8cm
	107	350	Ⅱ a	"	I	1	α	sm	0.7
	107	350	Ⅱ a	"	I	1	α	sm	1.0
	109	350	Ⅱ a	"	I	1	α	sm	0.8
	109	350	Ⅱ a	"	I	1	α	sm	0.2
	111	306	Ⅱ a	"	I	1	α	sm	0.4
	118	350	Ⅱ a	"	I	1	α	sm	0.9
	121	350	Ⅱ a	"	I	1	α	sm	0.8
	121	350	Ⅱ a	"	I	1	α	sm	0.7
	132	350	Ⅱ a	"	I	1	α	sm	0.3
134	350	Ⅱ a	"	I	1	α	sm	0.8	
対	301	350	Ⅱ a + Ⅱ c	乳頭狀腺管腺癌	I	1	α	sm	1.2
	304	350	B Ⅱ	"	I	1	α	pm	1.3
	307	350	B I	"	I	1	α	ss	1.6
	307	350	Ⅱ a	"	I	1	α	sm	0.6
	309	350	B Ⅱ	"	I	1	α	pm	1.3
	309	350	Ⅱ a	"	I	1	α	sm	0.5
	312	350	B Ⅱ	"	I	1	α	ss	1.3
	315	350	B Ⅱ	"	I	1	α	pm	1.3
	316	350	B Ⅱ	"	I	1	α	ss	1.4
	316	350	Ⅱ a	"	I	1	α	sm	0.3
照	318	350	Ⅱ a	"	I	1	α	sm	0.9
	321	350	Ⅱ a + Ⅱ c	"	I	1	α	sm	1.3
	328	315	B Ⅱ	"	I	2	α	pm	1.0
	328	315	Ⅱ a	"	I	1	α	sm	0.2
	330	326	B I	"	I	1	α	pm	0.6
	331	298	B Ⅱ	"	I	1	α	pm	0.7
	332	350	Ⅱ a	"	I	1	α	sm	0.6
	333	350	Ⅱ a	"	I	1	α	sm	0.5
	334	350	Ⅱ a + Ⅱ c	"	I	1	α	sm	1.0
	336	350	B Ⅱ	"	I	1	α	pm	1.2
群	338	350	Ⅱ a	"	I	1	α	sm	1.1
	338	350	Ⅱ a	"	I	1	α	sm	0.8
	339	341	B Ⅱ	"	I	1	α	pm	1.4
	339	341	Ⅱ a	"	I	1	α	sm	0.4
	341	313	Ⅱ a	"	I	1	α	sm	0.8
	342	268	Ⅱ a	"	I	1	α	sm	1.0
	342	268	Ⅱ a	"	I	1	α	sm	0.2

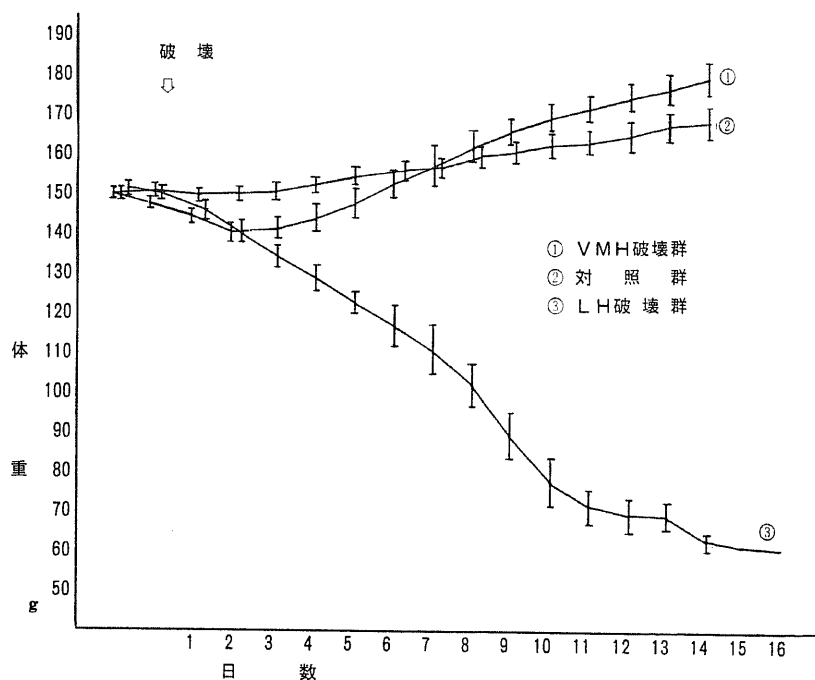


図2 VMH LH 破壊後の体重変化

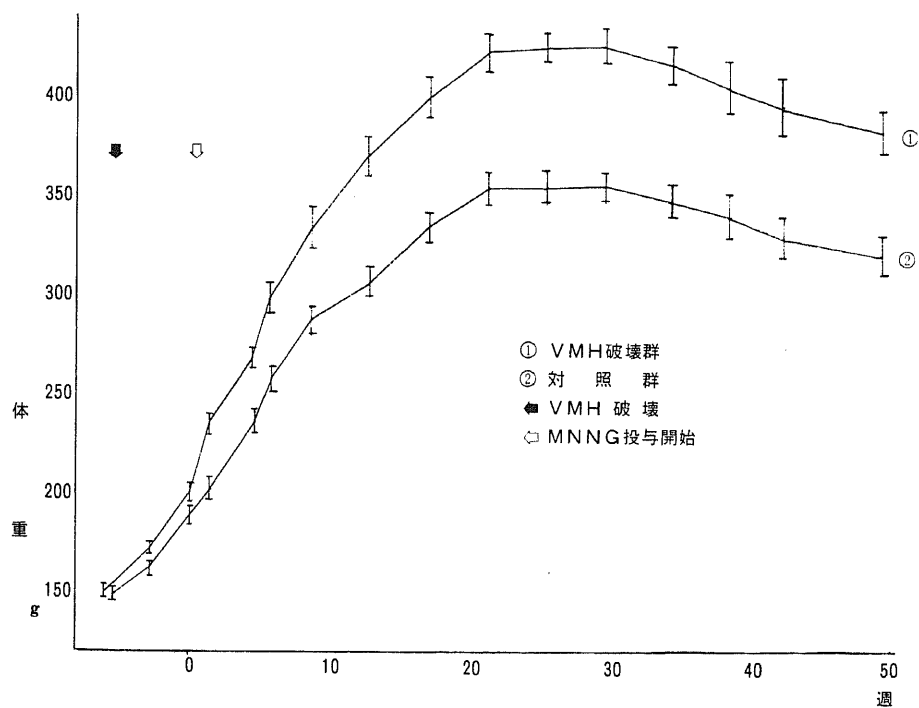


図3 MNNG 投与後体重変動

意の差異で高値を示し、その後も急峻な勾配で上昇を続けた。

尚両側 LH を破壊したラットの平均体重と標準誤差も示してあるが、LH 破壊後無食無飲となり、16日目で全例死亡したため、約1年間の MNNG 腺胃腫瘍発生実験には耐え得ず LH 破壊による MNNG 腺胃腫瘍発生実験は断念した。

図3は MNNG 腺胃腫瘍発生実験期間中の VMH 破壊群と対照群の平均体重と標準誤差を示した。MNNG 投与開始時点より、50週目の屠殺までの期間中、VMH 破壊群は対照群に比して体重は約1.2倍で、VMH 破壊群は有意の差異で体重増加を認めた。

ii) 固型飼料摂取量

図4は MNNG 投与期間中のオリエンタル固型飼

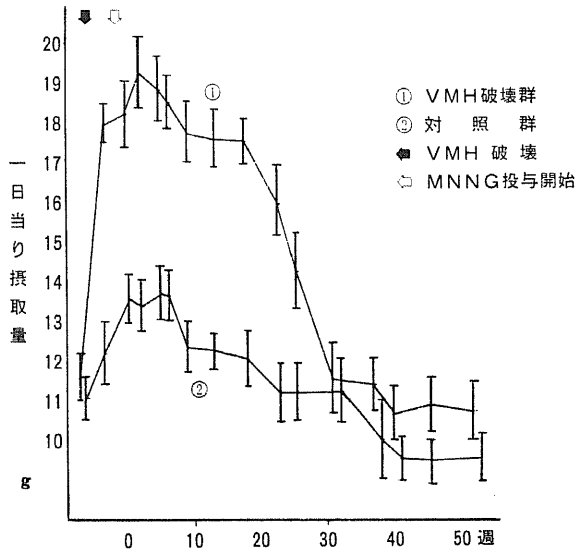


図4 MNNG 投与後の固型飼料摂取量

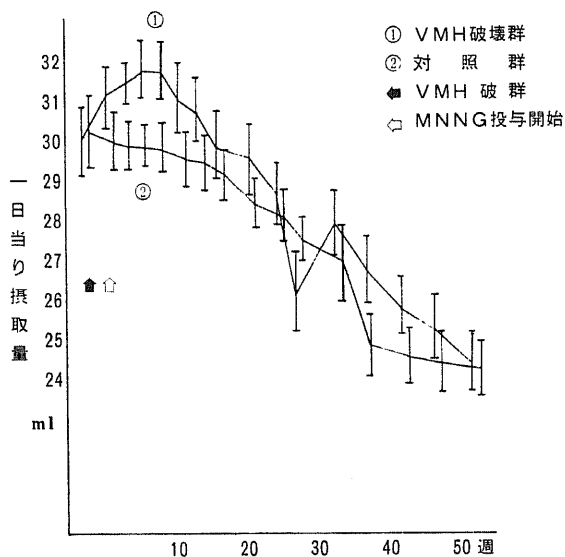


図5 MNNG 投与後の水分摂取量

料摂取量の一日常り平均値と標準誤差を示した。VMH 破壊2週後には対照群に比して約1.5倍の固型飼料摂取量の増加を認め、約20週目頃まで同様の状態が続き、20週目頃より固型飼料の摂取量は減少したが、29週目頃まで VMH 破壊群と対照群との間に固型飼料摂取量増加の有意差を認めたが、29週目以後は両群の間に有意の差異は認められなかった。

iii) 水分摂取量

MNNG 500mg/水道水10lの溶解液の1日常り水分摂取量の平均値と標準誤差は図5に示した。VMH 破壊後2週目頃より水分摂取量は高値を示し、約12週目頃まで対照群との間に有意の差異を認めたが、12週目以後は両群の間に差異は認められなかった。12週目以後は両群とも水分摂取量は減少し続けた。

7) MNNG 投与50週目での屠殺例における肝臓、副腎、脾臓の変化。

各臓器のラット100gに換算した重量は表3に示した如くである

i) 肝臓

屠殺時に寄生虫、又は膿瘍を有する肝臓もあり、正確な肝臓重量は不明であるが、VMH 破壊群の肝臓重量は $3.73 \pm 0.49\text{g}$ であり、対照群は $3.77 \pm 0.51\text{g}$ で両者の間に差異は認めなかった。Hematoxylin-Eosin 染色 (以後略してH-E染色) による組織学的検索にて両者の間に差異は認めなかった。

ii) 副腎

副腎重量は VMH 破壊群、 $21.3 \pm 5.7\text{mg}$ 、対照群、 $20.2 \pm 3.0\text{mg}$ であり両者の間に差異は認めなかった。又 H-E染色による組織学的検索にて両者の間に差異は認めなかった。

iii) 脾臓

脾臓重量は VMH 破壊群、 $0.28 \pm 0.06\text{g}$ 、対照群、 $0.24 \pm 0.05\text{g}$ であり、VMH 破壊群の脾臓重量は、対照群に比して5%の危険率で増加していた。これは H-E染色 による組織学的検索ではウツ血を認めた症例が VMH 破壊群に多いことより、脾臓重量増加はウツ血のためと推定される。

写真10は VMH 破壊群No111のラットの脾臓の H-E染色の組織所見であるが Sinusoid の拡張と充血

を認める。

小 括

VMH 破壊群は、対照群に比して、MNNG 腺胃悪性腫瘍の発生率は10%の危険率ではあるが、少ないと云える。そして発生した腺胃悪性腫瘍の最大長径は、対照群に比して VMH 破壊群は小さく、又 VMH 破壊群に発生した腺胃悪性腫瘍は全例 sm までの癌であり、5%の危険率で対照群に比して sm までの癌が多く、pm 以上の癌が少いと云える。又 VMH の破壊により過食を来し固型飼料摂取量は増加し、20週目頃までは対照群に比して約1.5倍で、以後は MNNG の影響で減少したと推定される。水分摂取量は約10週目頃までは対照群に比して高値を示したが、10週目以後は減少し有意差を認めていない。摂食量増加に伴ない体重は MNNG 投与期間中、対照群に比して約1.2倍に増加していた。

50週目の屠殺例での肝臓、副腎の重量は対照群に比して有意の差異はなく、脾臓重量はウツ血のため対照群に比して VMH 破壊群が増加していた。

(II) VMH 破壊の生体に及ぼす影響

I. 胃液分泌

1. 実験材料および方法

1) 実験動物

(I) I. 1に同じ

2) 実験群

VMH 破壊後12週目のラットを使用

i) VMH 破壊群 17匹

ii) 対照群 20匹

3) VMH 破壊方法

(I) I. 2. に同じ

4) 胃液検査方法

Shay²²⁾の方法に準じ胃液検査を行なった。即ち48時間水道水のための絶食とし、体重測定後エーテル麻酔の下で皮切、開腹、幽門輪を絹糸にて結紮し、経口的に胃チューブを挿入して胃内容を吸引、更に5mlの生理食塩水にて2度胃を洗浄し、胃内を完全に空虚にした上で胃チューブを抜去、閉腹し覚醒させた。結紮4時間後、再度エーテル麻酔の下で開腹し食道を噴門上

表3 MNNG 投与50週目の副腎・肝臓・脾臓重量

	副腎mg/100g	肝臓 g/100g	脾臓 g/100g
VMH破壊群	21.3 ± 5.7	3.73 ± 0.49	0.28 ± 0.06
対 照 群	20.2 ± 3.0	3.77 ± 0.51	0.24 ± 0.05

部の部位で結紮、胃を十二指腸と食道で切離し、全胃を剔出した。次いで胃漿膜面の大彎側で胃を切開し、胃内容採取した。以上の如く採取した胃内容採取液を遠心し、胃液の上清の液量、遊離塩酸、第2点、総酸度を測定した。液量はラット体重100g当りに換算し、酸度測定は日本消化器病学会胃液測定委員会の方法³³⁾³⁴⁾に準じ PH Meter にて測定³⁵⁾した。PH2.9の時点で、胃液1mlにつき1/50N NaOHの滴定量にて遊離塩酸を、PH7.0の時点第2点、そしてPH8.5の時点総酸度とした。単位はmEq/lで表現した。

2. 実験結果

液量、遊離塩酸、第2点、総酸度の平均値と標準偏差を表4に示した。VMH破壊群の液量は 3.78 ± 0.74 ml/100g・4時間、遊離塩酸は 69.72 ± 10.02 mEq/l、第2点は 90.06 ± 10.50 mEq/l、総酸度は 101.24 ± 13.6 mEq/lであり、対照群は液量 3.03 ± 0.88 ml/100g・4時間、遊離塩酸 63.21 ± 9.08 mEq/l、第2点 86.67 ± 12.16 mEq/l、総酸度 96.25 ± 12.10 mEq/lであった。液量は対照群に比してVMH破壊群は高値を示し、5%の危険率で有意差を認め、遊離塩酸、第2点、総酸度においてはVMH破壊群が軽度の増加を示した。有意の差とは認め難かった。Acid Outputを算定するとVMH破壊群は 383 ± 92 uEq/4時間で、対照群は 298 ± 88 uEq/4時間であり、Acid Outputに関してはVMH破壊群が5%の危険率で対照群に比して高値と云える。

II. 腺胃粘膜

1. 実験材料および方法

1) 実験動物

(I) I. 1に同じ

2) 実験群

VMH破壊後4日目と2週目に行なった。

i) VMH破壊後4日目の実験群

a. VMH破壊群 27匹

b. 対照群 30匹

ii) VMH破壊後2週目の実験群

a. VMH破壊群 18匹

b. 対照群 20匹

3) VMH破壊方法

(I) I. 2に同じ。

4) 腺胃粘膜観察方法

24時間絶食し、エーテル麻酔の下で開腹、胃を傷つけないように愛護的に十二指腸と食道下部で切断し、全胃を剔出した。大彎側で切開後、生理食塩水で粘膜面に影響を与えないように丁寧に洗浄し、腺胃粘膜面の変化を検索した。

2. 実験結果

VMH破壊後、腺胃粘膜に点状出血、糜爛、潰瘍を認めるが³⁶⁾、VMH破壊4日目のVMH破壊群は27匹中点状出血11匹、糜爛7匹、潰瘍1匹の合計19匹であった。一方開頭と通電だけの対照群にも30匹中4匹に点状出血を認めたが、VMH破壊4日目のVMH破壊群に腺胃病変出現率が1.0%の危険率で高いという結果となった。

VMH破壊2週目には、VMH破壊群、対照群ともに全例に腺胃粘膜に出血、糜爛、潰瘍等の出現は認められなかった。

写真11はVMH破壊群No181のU1 IIの潰瘍例の肉眼標本を示した。

III. 自律神経症状

1. 実験材料および方法

1) 実験動物

(I) I. 1に同じ

2) 実験群

表4 VMH破壊後の胃液分泌能

	液量 ml/100g 4h	遊離塩酸 mEq/l	第2点 mEq/l	総酸度 mEq/l	acidoutput uEq/4h
VMH破壊群	3.78 ± 0.74	69.72 ± 10.02	90.06 ± 10.50	101.24 ± 13.62	383 ± 92
対 照 群	3.03 ± 0.88	63.21 ± 9.08	86.67 ± 12.16	96.25 ± 12.10	298 ± 88

表5 VMH破壊後の自律神経症状

	瞳孔縮瞳	眼球陥凹	眼瞼閉鎖	背を丸める	四肢屈曲	毛をねかす	耳をねかす
VMH破壊群	92% (11/12)	50 (6/12)	17 (2/12)	67 (8/12)	58 (7/12)	58 (7/12)	17 (2/12)
対 照 群	13 (2/15)	0 (0/15)	7 (1/15)	20 (3/15)	13 (2/15)	7 (1/15)	0 (0/15)

VMH 破壊後12週目のラットを使用

i) VMH 破壊群 12匹

ii) 対照群 15匹

3) VMH 破壊方法

〔I〕I. 2 に同じ

4) 観察方法

各ラットの瞳孔縮瞳の有無, 眼球陥凹の有無, 眼瞼閉鎖の有無, 背を丸めている状態の有無, 四肢屈曲の有無, 体毛をねかせている状態の有無, 耳をねかせている状態の有無等を約15分間観察した。

2. 実験結果

瞳孔括約筋収縮, 眼窩筋抑制, 立毛筋抑制, 末梢血管拡張による体温放出は副交感神経性の刺激で起るとされている²²⁾³⁷⁾³⁸⁾。

表5に示した如く, 瞳孔括約筋収縮による縮瞳は92%に認められ, 眼窩筋抑制, 眼圧低下によって起こる眼球陥凹も50%に, そして眼球陥凹の著しい状態の眼瞼閉鎖は17%に認められた。背を丸め, 四肢を屈曲する行動は観察を冬期に行なったため, 体温放出抑制の行動と推定され, 前者は67%, 後者は58%であった。又立毛筋の抑制によると推定される毛をねかす状態は58%に認められた。又副交感性刺激で起るとされている²²⁾³⁷⁾耳をねかす状態は17%に認められた。

小 括

VMH 破壊群では液量が高値を示したが, 遊離塩酸, 第2点, 総酸度に関しては軽度の増加傾向は認められたが, 有意の差異とは云い難い。しかし Acid Output に関しては VMH 破壊群が高値であった。又 VMH 破壊により70.4%の高率で腺胃粘膜面に点状出血, 糜爛, 潰瘍を認めたが, 潰瘍は U1 II と浅く, しかも2週後には全例消失した。

瞳孔縮瞳, 眼球陥凹, 毛をねかす行動, 背を丸め, 四肢を屈曲する行動は副交感神経性の刺激で起るとされている²²⁾³⁷⁾³⁸⁾。これらの状態が VMH 破壊群に多く認められ, VMH 破壊は副交感性優位状態にあると云える。

考 按

胃癌の発生は職業的, 社会経済的に異なることが知られており³⁹⁾, これは食生活と関係が深いと考えられている⁴⁰⁾。Kurita⁴⁰⁾によれば胃潰瘍, 萎縮性胃炎の患者に比して胃癌患者は過食で短い摂食時間, しかも高塩食, 熱い食事を摂るものに有意に多く発生している。

過食は食欲の亢進した状態であり, この食欲を調節する視床下部の食欲中枢と胃癌との相関は実験的に胃

癌作成の困難性⁴¹⁾から, これに関する研究業績は乏しい。著者はこの食欲中枢の内, 摂食中枢の破壊は前述の如く無食無飲⁴²⁾に陥ち入り, 発癌実験に供することは不可能なため, 飽満中枢の破壊により惹起された過食動物の生体内部変化が最近注目を浴びている N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanine(MNNG) 投与による実験的胃癌の発生増殖に如何なる影響を与えるかを検索した。

この MNNG は従来より *Escherichia coli* の突然変異誘発物質として知られていたが, 1967年 Sugimura ら³⁾によって本物質の水溶液を Wistar 系ラットに連続的に飲用させると腺胃に高率に癌腫が発生する事が報告されたのである。最近この MNNG による腺胃腫瘍の病理学的所見に関して報告されているが^{43)~46)}, 症例3の如く, MNNG による腺胃癌は粘膜面の肉眼変化は乏しく, 癌腫が粘膜下層より深部に浸潤し, 増殖することにより胃壁に肥厚を来とし, 初めて肉眼的に識別が可能となる。したがって著者は肉眼的に腺胃腫瘍を認め, 組織学的に悪性であったもののみを MNNG 腺胃悪性腫瘍と判定したが, この判定基準は三輪³¹⁾の迷走神経切断, 内臓神経切断と MNNG 腺胃悪性腫瘍の発生増殖の研究における MNNG 腺胃悪性腫瘍判定基準に従って行なった。

MNNG 腺胃癌は粘膜面での病巣は小さく癌腫が粘膜下層又は固有筋層に浸潤し, 増殖することにより胃壁に腫瘍を形成することが多い³¹⁾。河内ら⁴⁷⁾は大多数が低円柱状あるいは穀子状の濃染した大小不同の核を有する細胞よりなる腺管から構成され, 人間の胃癌に比して肉眼像, 組織像ともに似ている面もあるが, その組織像は異型性が乏しく, いわゆるおとなしいと表現される病像を呈し, 人間の癌では見る事の出来ない様な病像も見られると述べている。そして Takayama ら⁴⁸⁾はこの MNNG 腺胃癌は転移がなく, 深達度も漿膜下層までで, 明らかに漿膜に浸潤する症例を認めていないと報じている。しかし一方最近ではリンパ節転移⁴⁷⁾⁴⁹⁾⁵⁰⁾, 腹膜播種⁴⁹⁾⁵⁰⁾も認められたという報告もある。著者の行なったラットの MNNG 腺胃腫瘍では異型性が乏しく, リンパ節や遠隔転移はなく, 深達度も漿膜までであった。又癌細胞の血管内, リンパ管内, 神経周囲組織内への浸襲は全く認められなかった。MNNG は腺胃に上皮性腫瘍を作るのみならず, 平滑筋腫あるいは骨, 軟骨化生等の間質性腫瘍を作る事が知られており³⁰⁾, 時には肉腫の発生も報告されているが³⁰⁾³¹⁾, 著者の実験でも症例2の癌腫の他, 3例の癌腫の間質に軟骨化生組織が認められた。しかし肉腫の発生は認められなかった。

又 MNNG は消化管においては腺胃の他に小腸、腸間膜、肝臓等に悪性腫瘍の発生を見ることが報告されているが³⁰⁾、著者の実験でも対照群の1例に小腸間膜腫瘍の発生を見たが、本論文では腫瘍発生部位を腺胃のみに限定し、悪性腫瘍発生率を算定した。

異型増殖腺組織が粘膜内にとどまるもの、或いは異型増殖腺組織が小範囲で粘膜筋板を破り、粘膜下層にわずかに浸潤するものでは肉眼的識別が困難である³¹⁾。いいかえれば症例3の腫瘍より小さい腫瘍は肉眼的識別は困難である。よって正確な発癌率を求めるには腺胃全域の連続切片での検索が要求されるわけである。そこで癌判定基準には問題はあるが、著者の判定基準、即ち肉眼的に腫瘍を認め、組織学的に悪性であり、粘膜筋板を破るものを癌と判定すれば両群における腺胃癌発生率は VMH 破壊群は36匹中8匹(22.2%) 対照群は49匹中20匹(40.8%)であった。更に固有筋層より深部に進展した腫瘍は確かに肉眼的に腫瘍として認められるものであり、この発生率を求めると、VMH 破壊群は36匹中0匹(0%)、対照群は49匹中11匹(22.5%)であった。以上前者の肉眼的に腫瘍を認め、組織学的に悪性で、粘膜筋板を破る基準の判定では10%の危険率で VMH 破壊群の発生率が低いという結果を認めるが、後者の固有筋層を破る基準の判定では5%の危険率で有意差を認めている。すなわち VMH を破壊すると MNNG 腺胃腫瘍の発生率は低いという成績を得た。

又 MNNG 腺胃腫瘍の最大長径も VMH 破壊群は 0.67 ± 0.26 cm、対照群は 0.91 ± 0.16 cm であり、5%の危険率で VMH の破壊により惹起された MNNG 腺胃腫瘍は対照群に比して小さいという成績を得た。

著者の用いた MNNG は 20-methyl-cholanthrene を用いた Morgenstern²⁾ や Vilchez ら¹⁾ の胃癌発生実験に比して、経口的に摂取させ、胃壁を自然のままの状態におきながら腺胃腫瘍を発生させるという利点があり、更に肉腫の発生が少く、癌腫の発生が極めて高率である点が特徴と云えよう³⁰⁾。この様な優れた腺胃癌発生作用を持つ MNNG を用いての著者の実験において、VMH 破壊が腺胃腫瘍の発生増殖を抑制させるが如き成績を得た。

この MNNG のニトロソ化合物は多くの化学工業薬品を製造する際の間接体として知られている⁵²⁾。又動物特に魚類、微生物あるいは植物の蛋白質代謝の中間生成物として広く自然界に分布している第二級アミンと野菜および食肉製品に含まれている亜硝酸塩とが反応して生成されることが知られて来た⁵³⁾。Sander ら⁴⁾ は癌原性ニトロソ化合物が、二級アミンと亜硝酸

塩より低 pH の胃内で生成されると述べており、この事は我々がこれらの化合物に暴露される機会が少なくない事を物語っている。胃癌は年齢、性別、人種、遺伝等の要因^{54)~57)} によって発生が異なることにより、癌発生にはこの様に癌原性物質の摂取に加えて、生体の持つ内的因子を究明することも極めて重要な事である。

そこで摂食を左右する食欲は、視床下野で調節されている¹²⁾¹³⁾。食欲調節の根本は脊髄および脳幹レベルでの摂食反射であり、視床下部によって促進又は抑制されている。外側視床下部 Lateral Hypothalamic area (LH) の摂食中枢 (Feeding center) はこの反射を促進させ、視床下部腹内側核 Ventromedial Hypothalamic Nucleus (VMH) の飽満中枢 (Satiety center) はこれを抑制している。これは Anand¹⁶⁾ と Hetherington ら¹⁴⁾ によって見い出され、大村⁵⁴⁾⁵⁵⁾、Steffen ら⁵⁶⁾ の多くの研究者によって追試され、確認されて来た。食欲に関するこの両中枢はいわばプラスとマイナスの相互拮抗作用⁵⁷⁾ をしており、内側部の飽満中枢は外側部の摂食中枢へ線維を投射し、絶えず摂食中枢を抑制して⁵⁸⁾、LH の摂食中枢の方がより基本的な摂食調節機能を持つものである。つまり摂食によって十分な食物が生体内に入ると、飽満中枢を刺激し、摂食中枢を抑制して飽満状態を作り出す。次に食物がエネルギーとして使用又は貯蔵されると飽満中枢は活動を停止し、飢餓状態を作り摂食中枢が活動を始め、摂食を行なうようになる。中⁵⁹⁾ は実験的に無麻酔、無拘束状態のネウで摂食の際に摂食中枢の LH の放電が増加し、飽満中枢の VMH の放電は摂食で減少したと報告し、この推論を裏づけている。この様にラットの摂食は規則性を有している。そこでこの飽満中枢である VMH を破壊すると、LH に対する VMH の抑制が取れ、この規則性が破られ、過食となる⁶⁰⁾。このことは摂食の回数が増加するのではなく、1回の摂食量が増加し⁶¹⁾、1日当りの摂食量が正常の約1.5倍になる。そして水分摂取量も増加して来る⁶²⁾。著者の成績でも MNNG 投与前半期は VMH 破壊群は、対照群に比して摂食量と摂飲量の増加を認めた。それに伴う体重増加も MNNG 投与期間中増加していた。

ところで胃は食欲、摂食に関して主要な臓器であり、Sharma ら⁶³⁾ は胃を機械的に拡張させると VMH の放電が増加したと述べている。それに食欲中枢の刺激、破壊による胃液分泌機能の報告も散見される。Misher ら⁶⁴⁾⁶⁵⁾ はラットの VMH を慢性刺激すると胃液量、胃酸および Pepsin の分泌低下を認

め、同様に LH を刺激すると胃酸分泌の増加を認めた。そして Ridley ら⁷⁵⁾ はラットの VMH を破壊し、摂食量と胃酸分泌との間に密接な関連すなわち過食動物だけに著明な胃酸分泌の上昇を認めた。著者の VMH 破壊後の胃液分泌機能実験では、胃液量は破壊後12週目で、対照群より有意の差で液量増加を認めた。遊離塩酸、第2点、総酸度は軽度の増加傾向を認めたが、有意の差ではなかった。しかし Acid Output に関しては VMH 破壊群は対照群に比して5%の危険率で高値であった。

従来より胃癌患者は無酸症あるいは低酸症を呈するものが多く、低酸胃が胃癌発生母地として重要であると考えられてきた⁶⁷⁾。しかしながら原因であるのか結果であるのか今なお判然としない。反面胃酸過分泌で知られる十二指腸潰瘍患者には胃癌の発生頻度が少ないことも報告されている⁶⁸⁾。即ち胃酸は胃癌発生に抑制的に働いているようである。

また胃排出機能は Griffith⁶⁹⁾、Davies⁷⁰⁾ によれば胃癌及び萎縮性胃炎・低酸では低下すると述べ、三輪⁷¹⁾ は早期胃癌においても胃排出機能の低下を見ると報告している。

著者の実験で VMH 破壊は胃液分泌の亢進を招来するが、これは液量の増大であり、酸度には著明な差異を認めることが出来なかった。しかしながら MNNG は酸に不安定な物質であり、三輪⁷²⁾ によれば pH 1~2 で著明な分解を起すと報告されており、MNNG の酸による分解が亢進したことも発癌率を低下させた一因となっている可能性も否定出来ない。

又 VMH、LH の胃運動に及ぼす影響として、武田⁷³⁾ は LH の刺激で促進され、VMH の刺激で抑制されると述べ、VMH の破壊では、LH の刺激と同様に胃排出機能の促進が推察される。

齊藤⁶⁹⁾ は胃癌患者、胃潰瘍患者と自律神経異常の関連について、胃潰瘍は副交感神経緊張症またはその方向を示す自律神経不安症を有する宿主に生じ、胃癌はこれと反対に交感神経緊張症またはその方向を示す自律神経不安症を有する宿主に発生すると報告している。

視床下部は自律神経中枢とされ、交感性、副交感性の局在は諸家によって一定しないが^{73)~76)}、VMH、LH の部位も自律神経中枢として検索されている。黒津^{70)~72)} によると VMH は b 交感帯、LH は c 副交感帯と呼ばれ、b 交感帯である VMH の刺激で瞳孔散大筋は収縮し、散瞳を来し、眼窩筋促進で眼球突出、立毛筋収縮で逆毛現象、呼吸促進、末梢血管収縮による体温の上昇等の交感性興奮状態^{22) 37) 38)} を示す。

又 c 副交感帯である LH を刺激すると上述とは全く逆に瞳孔括約筋収縮による縮瞳、眼窩筋抑制による眼圧低下、眼瞼閉鎖、呼吸抑制、末梢血管拡張による体温下降等の副交感性興奮状態^{22) 37) 38)} を示すと述べている。著者の VMH 破壊後12週目に行なった自律神経症状の成績でも、瞳孔縮瞳、体温下降による背を丸め、四肢を屈曲する状態、毛をねかせ等の副交感性興奮状態を示し、対照群との間に差異を認めた。

Salter ら⁷⁷⁾ は Insulin は悪性腫瘍の増殖に抑制的に働く事を認め、Goranson ら⁷⁸⁾ も同様な報告を行っている。又 Insulin の正常細胞への影響として Bullough^{79) 80)} は Insulin がマウスの耳上皮の細胞分裂を明らかに促進する事を認めている。即ち Insulin 分泌は生体の防禦にあずかる細胞の vitality を高め、腫瘍に対しては増殖抑制を示すが如き作用を示している。一方 Frohman ら⁸¹⁾ は VMH を破壊すると血中 Insulin が増加すると報告している。又坂上⁸²⁾ は電顕像より、LH の刺激で脾臓ランゲルハンス島の分泌亢進像を認めたと報告している。

又 Adrenalin と腫瘍の発生及び増殖に関して多数の報告がある。v. Borza⁸³⁾ は二十日ネズミのテール発癌実験において、塗布部から隔った所に Adrenalin を週2~3回注射した群では癌発生は著しく促進したと報告している。寺山⁸⁴⁾ は少量の Adrenalin 投与で、再生肝細胞の DNA 合成能の著明な低下を示すのに反し、肝癌細胞 (3'-Me-DAB) では Adrenalin 投与により DNA 合成能は対照群と大差のない事を報告している。このような Adrenalin の正常細胞への DNA 合成抑制作用は生体の網内系細胞を主体とする生体防禦機構をあずかる細胞の DNA 合成の抑制をも意味するものであり、他方癌細胞の DNA 合成に影響を及ぼさない事から、発癌あるいは癌増殖の際に生体防禦力を減弱させ、癌の発生、増殖に好適な素地を与えることは推定に難くないところである。

一方黒津⁸⁵⁾ は VMH 刺激により Adrenalin が副腎髄質より放出され、LH の刺激で抑制されたと報告しており、著者の VMH 破壊後 MNNG 投与50週目屠殺例の脾臓が対照群に比してウツ血のため重量増加を認めた成績より VMH 破壊が、屠殺時 Adrenalin の放出抑制に関与したと推測され、50週目屠殺時迄 VMH 破壊効果が完全に消失していない事を示唆するものと考えられる。

以上まとめて、VMH 破壊の過食動物に及ぼす影響は

1. 固型飼料摂取量の増加。

2. MNNG 液摂取量の増加.
3. 体重増加.
4. 胃液分泌量の増加.
5. 胃液 Acid Output の増加.
6. 胃排出機能の亢進.
7. Insulin 分泌の亢進.
8. Adrenalin 分泌の抑制.

等である.

即ち以上の成績は、VMH 破壊により副交感神経優位の内的条件を惹起しているものと考えられる.

著者の実験成績では、人胃癌の発生は過食の食習慣の人に多いという事実¹⁰⁾に反して MNNG の発癌率の低下を認めた事は興味のあることであるが、この機序を明らかにするに至っていない. MNNG 自体は自然界に存在する可能性の低い物質であり、本物質による実験的腺胃癌発生は、人胃癌に当てはめるわけにはいかない. しかしながら Sander ら⁴⁾は癌原性ニトロ化合物は自然界に豊富に存在する二級アミンと亜硝酸塩が胃内の低 pH の環境で生成される事を述べており、このような体内での癌原性物質の生成が胃癌発生の原因と考えられるならば、過食そのものは胃癌の発生の促進因子となっても抑制因子となり得ないはずである. VMH 破壊は胃液量と Acid Output の増加を来し、MNNG 腺胃腫瘍発生増殖の抑制機序に何らかの関与が推測されるが、MNNG は酸に不安定な物質であり、三輪¹²⁾によれば pH 1~2 で著明な分解を起すと報告されており、VMH 破壊の胃液分泌亢進は液量の増加であり、酸度には著明な差異を認めることが出来なかった. しかし胃酸による MNNG の分解が発癌率の差異を惹起させた可能性は否定出来ない. それに加えて VMH 破壊による Insulin 分泌の亢進、Adrenalin 分泌の抑制が MNNG 腺胃腫瘍発生増殖の抑制機序に関与したものと考えられる.

三輪³¹⁾は MNNG 投与による腺胃悪性腫瘍の発生が内臓神経切断により抑制されたと報告し、又松尾ら⁵⁵⁾によれば移植性 VX2 胃癌は内臓神経切断により肝転移と癌性腹膜炎を見るものが少く、斉藤⁵⁸⁾は胃癌は交感神経緊張状態にあると述べている. 以上の報告より胃癌の発生増殖は副交感神経優位の状態では抑制的に働くことで意見の一致を見ている. 著者の VMH 破壊の実験では交感中枢を破壊したことになり、これによって惹起された副交感神経優位の状態における自律神経系および内分泌学的機序等の内的条件が胃癌発生増殖の抑制に関与したものと考えられる.

結 論

著者は視床下部腹内側核 (VMH) 破壊による内部環境の変異が N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG) による腺胃癌発生の内因として如何なる影響を及ぼすかを検索し以下の結論を得た.

1. 腺胃癌発生率は、MNNG 投与50週目までの時点において、VMH 破壊群は22.2%、対照群は40.8%であった.

2. MNNG 腺胃癌の最大長径は、VMH 破壊群は 0.67 ± 0.26 cm であり、対照群は 0.91 ± 0.16 cm であった.

3. MNNG 腺胃癌の病理学的検索で、腫瘍の部位、数、形態、基本型、細胞異型度、配列異型度、浸潤度等には、VMH 破壊群、対照群の間に差異は認めなかったが、VMH 破壊群の深達度 sm の率が100%であるのに対して、対照群の深達度 sm の率は59.3%で、VMH 破壊群に sm の癌を多く認めた.

4. 体重変動は、VMH 破壊群では、破壊後4日目より急峻な上昇で増加し、対照群との間に有意の差で高値を示し、MNNG 投与50週目の屠殺迄の期間中、対照群に比して体重は約1.2倍であった.

5. 固型飼料摂取量は、VMH 破壊群では、MNNG 投与20週目まで、対照群に比して約1.5倍で、それ以後は減少し、29週目以後より対照群との間に差は認めなかった.

6. MNNG 水溶液の摂取量は、VMH 破壊群では、12週目まで対照群との間に有意に増加を認めたが、それ以後は両群ともに減少し、差異は認めなかった.

7. 肝臓、副腎の重量及び組織学的所見は MNNG 投与50週目の屠殺例において、両群の間に差異は認めなかった. 脾臓の重量は有意の差で VMH 破壊群で高値を認め、組織学的にウツ血の所見であった.

8. 胃液分泌への影響として、Shay ラットにおいて、VMH 破壊群では、液量は有意に増加を示し、総酸度、遊離塩酸には差異はなく、Acid Output は VMH 破壊群で有意に高値であった.

9. 瞳孔縮瞳、毛をねかす、眼球陥凹、背を曲める、四肢屈曲等の副交感神経緊張状態は、VMH 破壊群に多く認められた.

以上の実験結果から MNNG 誘発の胃癌発生増殖に及ぼす内的環境の影響として、VMH 破壊は抑制的に作用することが判明した.

稿を終るに臨み、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜った恩師宮崎逸夫教授、故水上哲次教授、現九州大学大

村裕教授に衷心から感謝の念を捧げます。また終始御助言、御支援いただいた三輪晃一講師、高松脩博士、中文彦博士、病理組織学検索の御教示いただいた金沢医科大学武川昭男教授ならびに御協力いただいた教室員各位に感謝致します。本論文の一部は第32回癌学会総会にて発表した。

文 献

- 1) Vilchez, C. A. & Echaye, L. J. M. : *Naturwissenschaften*, **51**, 142 (1964).
- 2) Morgenstern, L. : *Arch. Surg.*, **96**, 920 (1968).
- 3) Sugimura, T. & Fujimura, S. : *Nature*, **216**, 943 (1967).
- 4) Sander, G., Schweinberg, F. & Menz, H. : *Physiol. Chem.*, **349**, 1691 (1968).
- 5) 栗田英男 : 癌の臨床, **19**, 762 (1973).
- 6) 悪性新生物死亡統計, 人口動態統計特殊報告 : 厚生省大臣官房統計調査部 (1961).
- 7) W. A. D. Anderson, Editor : *Pathology*, 784 (1961).
- 8) 黒川利雄 : 日本医事新報, **2105**, 12 (1964).
- 9) 第3次悪性新生物実態調査 : 厚生省 (1963).
- 10) Kurita : 日本公衛誌, **16**, 945 (1969).
- 11) 瀬木三郎 : 日本と世界の癌, 324, 東京 (1960).
- 12) Morrison, S. D. & Mayer, J. : *Am. J. Physiol.*, **191**, 255 (1957).
- 13) 大村 裕 : 生体の科学, **15**, 168 (1964).
- 14) Hetherington, A. W. & Ranson, S. W. : *Anat. Rec.* **78**, 149 (1940).
- 15) Morrison, S. D. & Mayer, J. : *Am. J. Physiol.* **191**, 248 (1957).
- 16) Anand, B. K. & Brobeck, J. R. : *Yale. J. Biol. Med.*, **24**, 123 (1951).
- 17) 大村 裕 : 神経研究の進歩, **10**, 84 (1966).
- 18) 大村 裕 : 第18回医学会総会誌, 東京, 468 (1971).
- 19) 大村 裕 : 日本生理学雑誌, **34**, 296 (1972).
- 20) 黒津敏行 : 日本臨床, **8**, 971 (1950).
- 21) 黒津敏行 : 自然, **5**, 1 (1950).
- 22) 黒津敏行 : 日本生理学雑誌, **34**, 262 (1972).
- 23) Kurotsu, T., Kurachi, K. & Ban, T. : *Med. J. Osaka Univ.*, **2**, 1 (1950).
- 24) 武田睦男 : 阪大医誌, **2**, 87 (1950).
- 25) Ridley, P. T. & Brooks, F. P. : *Am. J. Physiol.*, **209**, 319 (1965).
- 26) König, J. F. R. & Klippel, R. A. : *The Rat Brain. The Williams and Wilkins Company, Baltimore* (1963).
- 27) J. DE Groot : *J. Comp. Neurol.*, **113**, 389 (1959).
- 28) 胃癌研究会編 : 胃癌取扱い規約, 改訂6版, 東京, 金原出版, 1968.
- 29) 田坂定考 : *Endoscopy* **4**, 14 (1974).
- 30) 藤村真示・杉村 隆 : 胃と腸, **3**, 809 (1968).
- 31) 三輪晃一 : 十全医会誌, **78**, 384 (1969).
- 32) Shay, H. : *Gastroenterology*, Baltimore, **5**, 43 (1945).
- 33) 胃液測定法検討委員会報告 : 日消会誌, **70**, 1016 (1973).
- 34) 和田武雄 : 日本臨床, **32**, 691 (1974).
- 35) 北原 怜 : 医学のあゆみ, **69**, 200 (1969).
- 36) 藤田雅彦 : 大阪医会誌, **42**, 1157 (1943).
- 37) 伴 忠康・正井秀夫・境 章・黒津敏行 : 脳研究, **3**, 57 (1949).
- 38) 沖中 重・中尾喜久・吉川政己 : 自律神経と臨床, 杏林書院, 180 (1964).
- 39) Sigurjonsson, J. : *Brit. J. Cancer*, **21**, 651 (1967).
- 40) 昭和38年度国民栄養調査成績, 厚生省公衆衛生局栄養課 (1964).
- 41) 小田島成和 : 医学のあゆみ, **62**, 577 (1967).
- 42) Gold, R. M. : *Am. J. Physiol.*, **211**, 1274 (1966).
- 43) Sugimura, T., Fujiyama, S. & Baba, T. : *Cancer Research*, **30**, 455 (1970).
- 44) 佐藤匡良・佐々間晃・早川 勝・中野 博・佐藤千城・根本 宏・成沢富雄 : 日本癌治療学会誌, **7**, 38 (1972).
- 45) Fujimura, S., Kogure, K., Sugimura, T. & Takayama, S. : *Cancer Research*, **30**, 842 (1970).
- 46) Saito, T., Inokuchi, K., Takayama, S. & Sugimura, T. : *J. Natl. Cancer Inst.*, **44**, 769 (1970).
- 47) 河内 卓・田中宣威・杉村 隆・安井 昭・村上忠重 : 日本臨床, **30**, 423 (1972).
- 48) Takayama, S., Saito, T., Fujimura, T. : *GANN Monograph*, **8**, 197 (1970).
- 49) 大森敬子・佐野量造・広田映五・小山靖夫 : 第33回日本癌学会総会記事, 55 (1974).

- 50) 小坂橋毅・中野眼一・長町幸雄・中村卓次 : 第34回日本癌学会総会記事, 30 (1975).
- 51) 齊藤貴生・井口 潔・杉村 隆 : 胃と腸, 9, 1 297 (1974).
- 52) 谷村顕雄 : 医学のあゆみ, 87, 134 (1973).
- 53) Von G. Osske : Arch. Geschwulstforsch. 39, 62 (1972).
- 54) 大村 裕 : 代謝, 6, 916 (1972).
- 55) 大村 裕 : 神経研究の進歩, 16, 128 (1972).
- 56) Steffen, A. B. : Physiol. Behav., 4, 215 (1969).
- 57) Oomura, Y., Ooyama, H., Yamamoto, T. & Naka, F. : Physiol. Behav., 2, 97 (1967).
- 58) Anand, B. K. : Physiol. Rev., 41, 677 (1961).
- 59) 中 文彦 : 十全医会誌, 75, 14 (1967).
- 60) Donald, W. T. & Jean, M. : Journal of Comparative and Physiological Psychology, 66, 642 (1968).
- 61) Broebeck, J. R. : Ann. N. Y. Acad. Sci., 63, 44 (1955).
- 62) 大村 裕 : 日本生理学雑誌, 34, 161 (1972).
- 63) Sharma, K. N., Anand, B. K., Dua, S., & Singh, B. : Am. J. Physiol., 201, 593 (1961).
- 64) Misher, A. & Brooks F. P. : Am. J. Physiol., 211, 403 (1966).
- 65) Misher, A. & Brooks, F. P. : Fed. Proc., 24, 406 (1965).
- 66) Misher, A. & Brooks, F. P. : Physiologist, 7, 207 (1964).
- 67) Segal, H. L. & Samloff, I. M. : Amer. J. Dig. Dis., 18, 295 (1973).
- 68) 齊藤 章 : 東北医学雑誌, 70, 115 (1964).
- 69) Griffith, G. H. : Gastroenterology, 54, 1 (1968).
- 70) Davies, W. T. : Scand. J. Gastroent., 6, 297 (1971).
- 71) 三輪 剛・谷 礼夫・鈴木莊太郎・福富久之・崎田隆夫 : ホルモンと臨床, 23, 155 (1975).
- 72) 三輪晃一・高松 脩・高島茂樹・山崎英雄・宮崎逸夫 : 医学のあゆみ, 88, 636 (1974).
- 73) 勝木司馬之助 : 最新医学, 12, 2478 (1957).
- 74) French, J. D., Porter, R. W., von Amerogon, F. K. & Raney, R. B. : Surgery, 32, 395 (1952).
- 75) Feldman, S. D., Brinbaum, D. & Behar, A. J. : Neurosurg., 18, 166 (1961).
- 76) Maire, F. W. & Patton, H. D. : Amer. J. Physiol. 184, 345 (1956).
- 77) Salter, J. M., R. de Meyer & Best, C. H. : Brit. Med. J., 2, 5 (1958).
- 78) Goranson, E. S., Cinitis, E. & Hercz, A. : Cancer Res., 19(5), 512 (1959).
- 79) Bullough, W. S. : Exp. Cell. Res., 7, 176 (1954).
- 80) Bullough, W. S. : Exp. Cell. Res., 7, 186 (1954).
- 81) Froman, L. A. & Bernardis, L. L. : Endocrinol., 82, 1125 (1968).
- 82) 坂上正義 : 解剖学雑誌, 47, 154 (1972).
- 83) v. Broza, J. & Melly, B. : Virchow's Arch., 262, 275 (1967).
- 84) 寺山 宏 : 医学のあゆみ, 63, 552 (1967).
- 85) 松尾 裕 : 日本医事新報, 2286, 154 (1968).

Abstract

It has been investigated that the biological change caused by a lesion of the ventromedial hypothalamic nucleus (VMH) influences on the tumor growth of the gastric adenocarcinoma induced in rat by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (M NNG). The results experimentally obtained are summarized as follows.

1) The Occurrence of the gastric adenocarcinoma is observed on 22.2% of the VMH lesion group and 40.8% of the control group in 50 weeks of the experiment following a carcinogenic treatment.

2) The maximum length of the gastric adenocarcinoma is 0.67 ± 0.26 cm in the VMH lesion group and 0.91 ± 0.16 cm in the control group.

3) The tumor exhibited microscopically early pattern of cancer can be found on 100% of the VMH lesion group and 59.3% of the other. There are no comparable

differences between these two groups in the gastric portion, number and appearance of the tumor.

4) The weight of rats with VMH lesion is remarkably increased earlier than that of the control rat. The VMH lesion group is 1.2 times as much as the control rat.

5) The VMH lesion group takes more food—1.5 times as much as the control group.

6) The VMH lesion group takes more MNNG solution than the control group.

7) There are no evident changes between these two groups in the weight and histological observation of liver and adrenal glands. The weight of the spleen is much heavier in the VMH lesion group than that of the control group and an increase of its weight is histologically supported by the congestion.

8) The volume of gastric juice in the VMH lesion group increases more than that of the others. Acid output of the VMH lesion group is higher than that of the control group.

9) The rat of VMH lesion shows a parasympathocotonic condition.

From the experimental results it is summarized that the biological influences of the VMH lesion suppress the growth of the adenocarcinoma induced with MNNG and that hypothalamic nerve system controlling the appetite must be one of the most important factor for it.

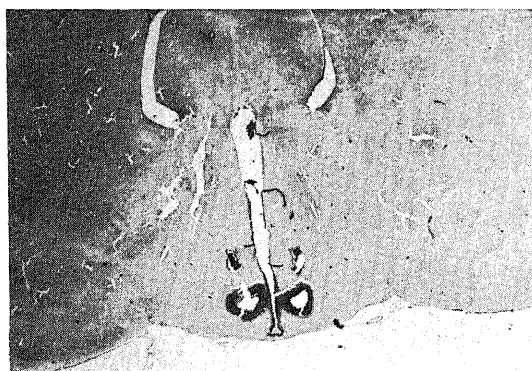


写真1 H-E染色 ×10

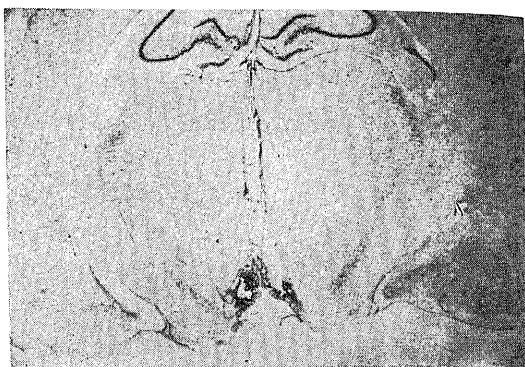


写真2 Nissel染色 ×10

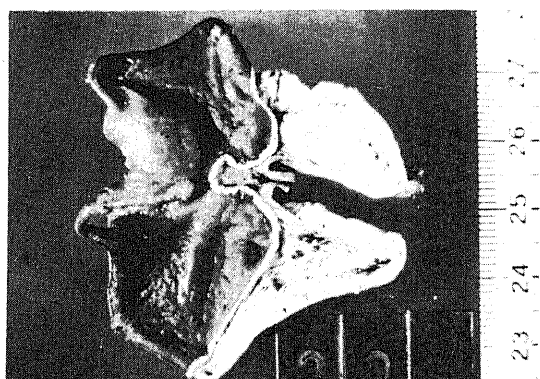


写真3 症例1

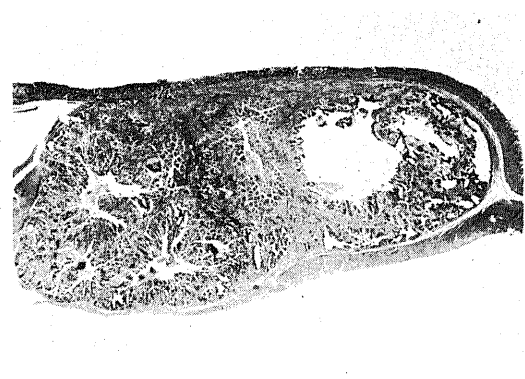


写真4 症例1 H-E染色 ×10

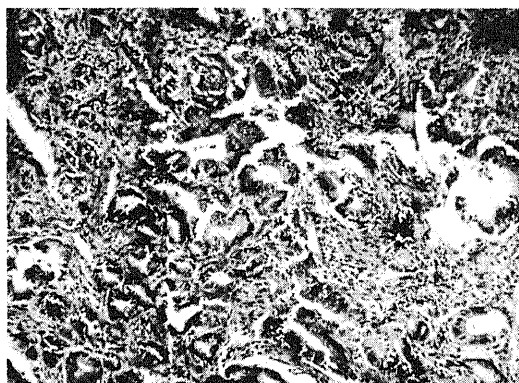


写真5 症例1 H-E染色 ×100

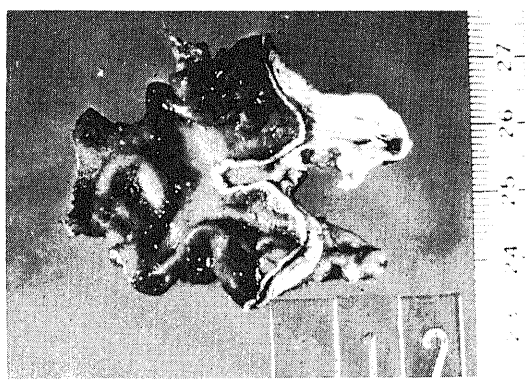


写真6 症例2

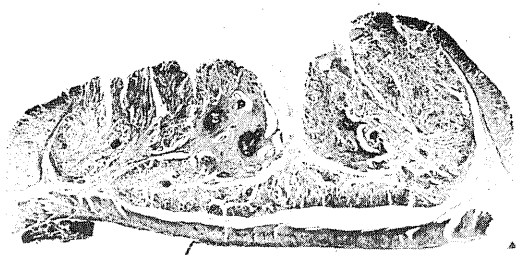


写真7 症例2 H-E染色 ×8



写真8 症例3

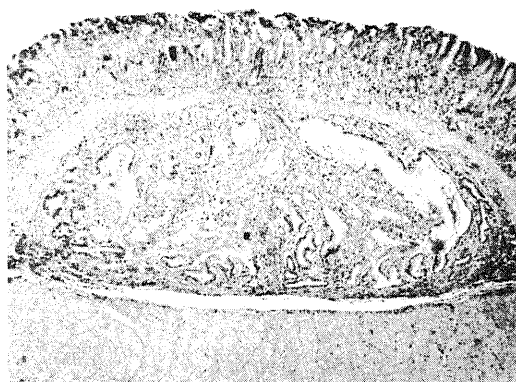


写真9 症例3 H-E染色 ×50

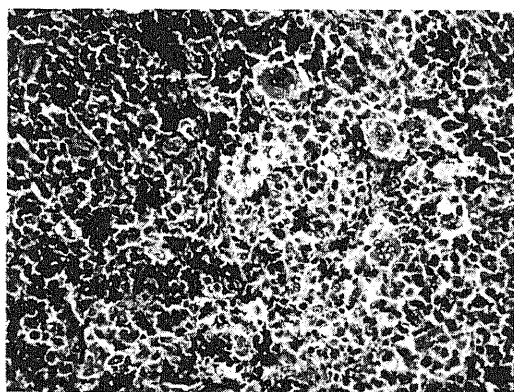


写真10 H-E染色 ×400



写真11